

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENT- UND
MARKENAMT

(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 197 56 388 A 1

(51) Int. Cl. 6:

C 07 D 239/94

C 07 D 401/04

C 07 D 403/12

C 07 D 413/12

C 07 D 417/04

C 07 D 403/04

C 07 D 401/12

A 61 K 31/505

(21) Aktenzeichen: 197 56 388.0

(22) Anmeldetag: 18. 12. 97

(43) Offenlegungstag: 24. 6. 99

(71) Anmelder:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, 65929
Frankfurt, DE

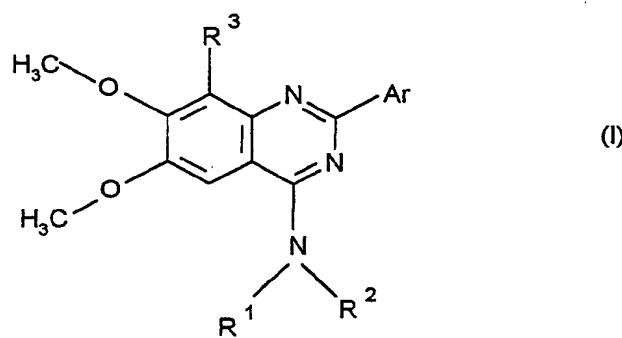
(72) Erfinder:

Schindler, Ursula, Dr., 65812 Bad Soden, DE;
Schindler, Peter, Dr., 65812 Bad Soden, DE;
Schönafinger, Karl, Dr., 63755 Alzenau, DE; Strobel,
Hartmut, Dr., 65835 Liederbach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Substituierte 2-Aryl-4-amino-chinazoline

(57) Substituierte 2-Aryl-4-amino-chinazoline
Verbindungen der Formel I



eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Herz-Kreislauferkrankungen wie Bluthochdruck, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen oder Atherosklerose. Die Verbindungen der Formel I haben die Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Produktion von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und eignen sich generell zur Therapie und Prophylaxe von Krankheitszuständen, die mit einem gestörten cGMP-Haushalt verbunden sind.

DE 197 56 388 A 1

DE 197 56 388 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue substituierte 2-Aryl-4-amino-chinazoline, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

5 2-(p-Chlorphenyl)-4-(1-diethylamino-4-pentylamino)-6,7-dimethoxichinazolindihydrochlorid ist ohne Angabe der Wirkstärke im Zusammenhang mit Verbindungen, die eine Antimalaria-Wirkung aufweisen, veröffentlicht worden (R. L. McKee, M.K. McKee und R.W. Bost in J. Amer. Chem. Soc. 68: 1902-1903 (1946).

2-Alky-chinazoline sind als bronchodi latierende und hypotensive Verbindungen beschrieben worden (US 3,594,480). Spezielle 2-Phenyl-chinazoline, welche Nitrato-Gruppen im 4-Amino-substituenten enthalten, wurden als antianginöse

10 Mittel beschrieben (DE 23 38 669). Spezielle Phosphonato-Gruppen enthaltene 2-Arylchinazoline sind außerdem als Mittel zur Behandlung von Hyperlipidämie, Hypertension und Diabetes beschrieben worden (EP 0 655 456).

Cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) ist ein wichtiger intrazellulärer Botenstoff, der über die Modulation cGMP-abhängiger Proteinkinasen, Phosphodiesterasen und Ionenkanälen eine Vielzahl verschiedener Effekte aus löst. Beispiele sind die Glattmuskelrelaxation, die Inhibition der Plättchenaktivierung und die Hemmung von Glattmuskel-

15 zellproliferation und Leukozytenadhäsion. cGMP wird durch partikuläre und lösliche Guanylatcyclasen als Antwort auf eine Reihe extra- und intrazellulärer Stimuli produziert. Im Falle der partikulären Guanylatcyclasen erfolgt die Stimulation im wesentlichen durch peptidische Signallstoffe, wie dem atrialen Peptid oder dem cerebralen natriuretischen Peptid. Die löslichen Guanylatcyclasen (sGC), bei denen es sich um cytosolische, heterodimere Hämproteine handelt, werden dagegen im wesentlichen durch eine Familie niedermolekularer, enzymatisch gebildeter Faktoren reguliert. Wichtigstes

20 Stimulans ist das Stickstoffmonoxid (NO) oder eine nahe verwandte Spezies, die Bedeutung anderer Faktoren wie Kohlenmonoxid oder dem Hydroxylradikal ist noch weitgehend ungeklärt. Als Aktivierungsmechanismus wird die Anbindung von NO an das Häm unter Ausbildung eines pentakoordinierten Häm-Nitrosyl-Komplexes diskutiert. Die damit verbundene Freisetzung des im Basal-Zustand an das Eisen gebundenen Histidins, überführt das Enzym in die aktivierte Konformation. Aktive lösliche Guanylatcyclasen setzen sich aus je einer α - und einer β -Untereinheit zusammen. Von den Untereinheiten wurden mehrere Subtypen beschrieben, die sich untereinander bezüglich Sequenz, gewerbespezifischer Verteilung und Expression in verschiedenen Entwicklungsstadien unterscheiden. Die Subtypen α_1 und β_1 werden hauptsächlich in Gehirn und Lunge exprimiert, während β_2 vor allem in Leber und Niere gefunden wird. In humanen fötalem Gehirn konnte der Subtyp α_2 nachgewiesen werden, die als α_3 und β_3 bezeichnetem Untereinheiten wurden als menschlichem Gehirn isoliert und sind homolog zu α_1 und β_1 . Neuere Arbeiten weisen auf eine α_2 -Untereinheit hin, die

25 ein Insert in der katalytischen Domäne enthält. Alle Untereinheiten zeigen große Homologien im Bereich der katalytischen Domäne. Die Enzyme enthalten vermutlich ein Häm pro Heterodimer, das über β_1 -Cys-78 und/oder oder β_1 -His-105 gebunden und Teil des regulatorischen Zentrums ist.

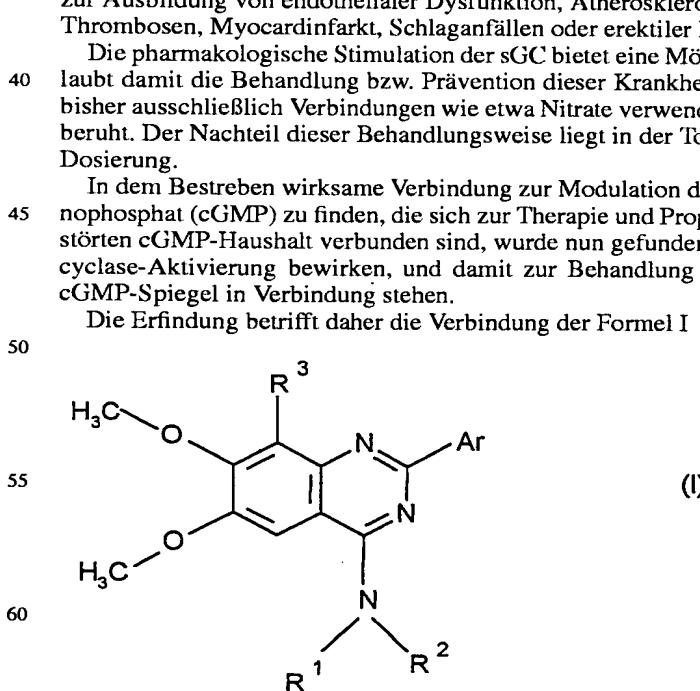
Unter pathologischen Bedingungen kann die Bildung Guanylatcyclase-aktivierender Faktoren vermindert sein oder durch das vermehrte Auftreten freier Radikale ein verstärkter Abbau derselben erfolgen. Die daraus resultierende, ver-

30 minderte Aktivierung der sGC, führt über die Abschwächung der jeweiligen cGMP-vermittelten Zellantwort zum Anstieg des Blutdrucks, zur Plättchenaktivierung und zu vermehrter Zellproliferation und -Adhäsion. Als Folge kommt es zur Ausbildung von endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabiler und instabiler Angina pectoris, Thrombosen, Myocardinfarkt, Schlaganfällen oder erktiller Dysfunktion.

35 Die pharmakologische Stimulation der sGC bietet eine Möglichkeit zur Normalisierung der cGMP-Produktion und erlaubt damit die Behandlung bzw. Prävention dieser Krankheiten. Zur pharmakologischen Stimulation der sGC wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie etwa Nitrate verwendet, deren Wirkung auf einer intermediären NO-Freisetzung beruht. Der Nachteil dieser Behandlungsweise liegt in der Toleranzentwicklung und der deshalb erforderlichen höheren Dosierung.

40 In dem Bestreben wirksame Verbindung zur Modulation der körpereigenen Produktion von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) zu finden, die sich zur Therapie und Prophylaxe von Krankheitszuständen eignen, die mit einem gestörten cGMP-Haushalt verbunden sind, wurde nun gefunden, daß die Verbindungen der Formel I eine starke Guanylatcyclase-Aktivierung bewirken, und damit zur Behandlung von Krankheiten geeignet sind, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel in Verbindung stehen.

45 Die Erfindung betrifft daher die Verbindung der Formel I



65 und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei R¹ und R² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. (C₁-C₅)-Alkyl,

3. (C_1-C_5)-Alkyl, ein-, zwei- oder dreifach substituiert durch
 3.1 -OH,
 3.2 -O- (C_1-C_6) -Alkyl,
 3.3 -SH,
 3.5 -SR⁴, worin R⁴ (C_1-C_6)-Alkyl bedeutet,
 3.6 -NH₂,
 3.7 -N(R⁶)R⁷, worin R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder (C_1-C_6)-Alkyl bedeuten,
 3.8 -C(O)-NH₂,
 3.9 -C(O)-N(R⁶)R⁷, worin R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder (C_1-C_6)-Alkyl bedeuten, oder zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Morphin-, Piperazin-, Imidazol-, Piperidin-, Pyrrolidin-, Pyridin-, Thiomorpholin-, 1-Oxo-thiomorpholin-, 1,1-Dioxo-thiomorpholin- oder einen Hexamethylenimino-Rest bilden,
 3.10 -O- (C_1-C_6) -Alkyl, ein-, zwei- oder dreifach substituiert durch
 3.10.1 -OH,
 3.10.2 -SH,
 3.10.3 = O oder
 3.10.4 -COOH,
 3.11 -COOH,
 3.12 -C(O)-O-R⁸, worin R⁸ (C_1-C_6)-Alkyl bedeutet,
 3.13 -Phenyl,
 3.14 -Phenyl, worin der Phenylring ein-, zwei oder dreifach substituiert ist durch
 3.14.1 -O- (C_1-C_4) -Alkyl,
 3.14.2 -O-Phenyl,
 3.14.3 -(C_1-C_4)-Alkyl,
 3.14.4 -NO₂,
 3.14.5 Halogen oder
 3.14.6 -C(R⁹)(R¹⁰)R¹¹, worin R⁹, R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder Halogen bedeuten,
 3.15 einen Rest eines Heterocyclus' aus der Gruppe Morphin, Piperazin, Imidazol, Piperidin, Pyrrolidin, Pyridin, Thiomorpholin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin, Hexamethylenimino, Pyrrol, Pyrazol, Pyridazin, Pyrazin, Pyrimdin, Indolizin, Indol, Indazol, Purin, Chinoxalin, Furan, Chinazolin, Cinnolin, Pteridin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Furazan, Indolin, Pyrazolin, Thiophen, Xanthin, Imidazolin oder Pyran, oder
 3.16 einen Rest eines Heterocyclus' wie in 3.15 beschrieben, ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert durch
 3.16.1 (C_1-C_4)-Alkyl,
 3.16.2 = O,
 3.16.3 Halogen,
 3.16.4 -O- (C_1-C_4) -Alkyl oder
 3.16.5 -NO₂,

4. (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder

5. einen Rest eines Heterocyclus' aus der Gruppe Morphin, Piperazin, Imidazol, Piperidin, Pyrrolidin, Pyridin, Thiomorpholin, 1-Oxo-thiomorpholin, Purin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin, Hexamethylenimino, Pyrrol, Pyrazol, Pyrazin, Pyrimdin, Pyridazin, Indolizin, Indol, Indazol, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Pteridin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Furan, Furazan, Indolin, Pyrazolin, Thiophen, Xanthin, Imidazolin oder Pyran, stehen, dieser Heterocyclusrest ist unsubstituiert oder substituiert durch
 1. wie unter 3.1 bis 3.16 beschrieben,
 2. (C_1-C_6)-Alkyl oder
 3. (C_1-C_6)-Alkyl, substituiert wie unter 3.1 bis 3.16 beschrieben, oder
 R¹ und R² bilden zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Rest eines Heterocyclus' aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol, Piperidin, Piperazin, Morphin, Pyrazolin, Imidazolin, Thiomorpholin, Thiazolidin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin oder Hexamethylenimino, dieser Heterocyclusrest ist unsubstituiert oder substituiert durch
 1. wie unter 3.1 bis 3.16 beschrieben,
 2. (C_1-C_6)-Alkyl oder
 3. (C_1-C_6)-Alkyl, substituiert wie unter 3.1 bis 3.16 beschrieben,

R³ für Wasserstoffatom oder Methoxy steht und
 Ar für Phenyl, ein-, zwei- oder dreifach substituiert durch
 1. Halogen,
 2. -NO₂,
 3. -O- (C_1-C_6) -Alkyl,
 4. -(C_1-C_6)-Alkyl, unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert durch Halogen,
 5. -C(O)-NH₂ oder
 6. -C(O)-N(R¹²)R¹³, worin R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder (C_1-C_6)-Alkyl bedeuten, steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I und/oder stereoisomere Formen der Verbindungen der Formel I und/oder physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formel I, wobei

R¹ und R² gleich und verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. (C₁-C₃)-Alkyl oder
3. (C₁-C₃)-Alkyl, ein-, zwei- oder dreifach substituiert durch
 - 3.1 -OH,
 - 3.2 -O-(C₁-C₃)-Alkyl,
 - 3.3 -NH₂,
 - 3.4 -N(R⁶)R⁷, worin R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder (C₁-C₃)-Alkyl bedeuten,

10 3.5 -C(O)-NH₂
 3.6 -C(O)-N(R⁶)R⁷, worin R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, oder zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Morpholin-, Piperazin-, Imidazol-, Piperidin-, Pyrrolidin-, Pyridin-, Thiomorpholin-, 1-Oxo-thiomorpholin-, 1,1-Dioxo-thiomorpholin- oder einen Hexamethylenimino-Rest bilden,

15 3.7 -O-(C₁-C₆)-Alkyl, einfach substituiert durch -OH,
 3.8 -COOH,
 3.9 -C(O)-O-R⁸, worin R⁸ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,
 3.10 -Phenyl,
 20 3.11 -Phenyl, worin der Phenylring ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

- 3.14.1 -O-(C₁-C₄)-Alkyl,
- 3.14.2 -O-Phenyl,
- 3.14.3 -(C₁-C₄)-Alkyl oder
- 3.14.4 -NO₂,

25 3.12 einen Rest eines Heterocyclus' aus der Gruppe Morphin, Piperazin, Imidazol, Piperidin, Pyrrolidin, Pyridin, Thiomorpholin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin, Hexamethylenimino, Pyrrol, Pyrazol, Purin oder Pyrimidin,
 3.13 einen Rest eines Heterocycles wie in 3.12 beschrieben, einfach oder vierfach substituiert durch

30 3.13.1 (C₁-C₄)-Alkyl oder
 3.13.2 = O,
 4. (C₅-C₆)-Cycloalkyl oder
 5. einen Rest eines Heterocyclus' aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Oxazol, Isoxazolin, Thiazol, Isothiazol, Piperidin, Piperazin, Morphin, Pyrazolin, Imidazolin, Thiomorpholin, Thiazolidin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin oder Hexamethylenimino stehen,
 35 dieser Rest eines Heterocyclus' ist unsubstituiert oder ein, zwei- oder dreifach substituiert durch

1. wie unter 3.1 bis 3.13 beschrieben,
2. (C₁-C₆)-Alkyl oder
3. (C₁-C₆)-Alkyl, substituiert wie unter 3.1 bis 3.13 beschrieben oder

40 R¹ und R² bilden zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Rest eines Heterocyclus' aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol, Piperidin, Piperazin, Morphin, Pyrazolin, Imidazolin, Thiomorpholin, Thiazolidin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin oder Hexamethylenimino,
 dieser Heterocyclus ist unsubstituiert oder ein, zwei- oder dreifach substituiert durch

1. wie unter 3.1 bis 3.13 beschrieben,
2. (C₁-C₄)-Alkyl oder
3. (C₁-C₄)-Alkyl, substituiert wie unter 3.1 bis 3.13 beschrieben,

45 R³ für Wasserstoffatom oder Methoxy steht und
 Ar für Phenyl steht, ein-, zwei- oder dreifach substituiert durch

50 1. Halogen,
 2. -NO₂,
 3. -O-(C₁-C₃)-Alkyl,
 4. -(C₁-C₂)-Alkyl, ein-, zwei- oder dreifach substituiert durch Halogen oder
 5. -C(O)-NH₂.

55 Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, wobei R¹ und R² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

60 1. Wasserstoffatom,
 2. (C₁-C₂)-Alkyl,
 3. (C₁-C₃)-Alkyl stehen, ein- oder zweifach substituiert durch

- 3.1 -OH,
- 3.2 -O-CH₃,
- 3.3 -N(R⁶)R⁷, worin R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder (C₁-C₃)-Alkyl bedeuten,
- 3.4 -O-(C₁-C₂)-Alkyl, ein- oder zweifach substituiert durch -OH oder
- 3.5 einen Rest eines Heterocycles aus der Gruppe Morphin oder Pyridin oder

65 R¹ und R² bilden zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Piperazinrest, der unsubstituiert oder durch

1. -CH₂-Phenyl,
2. -CH₂-C(O)-Morpholino,
3. -CH₂-C(O)-NH₂,
4. (C₁-C₃)-Alkyl, einfach substituiert durch -OH,
5. Methyl oder Ethyl,
6. -CH₂-C(O)-NH-C(CH₃)₂H oder
7. -CH₂-C(O)-NH₂ substituiert ist,

5

R³ für Wasserstoffatom oder Methoxy steht und
Ar für Phenyl steht, ein-, zwei- oder dreifach substituiert durch

10

1. Halogen,
2. -NO₂,
3. -O-(C₁-C₃)-Alkyl,
4. -(C₁-C₂)-Alkyl, ein-, zwei- oder dreifach substituiert durch Halogen oder
5. -C(O)-NH₂.

15

Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie substituiert sind, zum Beispiel durch einen Phenylrest oder durch Hydroxy, oder wenn sie in anderen Gruppen enthalten sind, zum Beispiel in Alkoxygruppen. Beispiele für Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Iso-pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, 3,3-Dimethylbutyl, n-Heptyl, n-Octyl. Unter dem Begriff Alkyl sind hier auch ungesättigte Alkylreste zu verstehen, insbesondere Alkylreste, die eine oder zwei Doppelbindungen oder eine oder zwei Dreifachbindungen oder eine Doppelbindung und eine Dreifachbindung enthalten. Beispiele für solche Reste sind der Vinylrest, der 2-Propenylrest (Allylrest), der 2-Butenylrest, der 3-Methyl-2-but enylrest, der Ethinylrest, der 2-Propinylrest (Propargylrest) oder der 3-Butinylrest.

20

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Jod, bevorzugt Fluor oder Chlor.

Die Verbindungen der Formel I können bei entsprechender Substitution in stereoisomeren Formen oder in Gemischen stereoisomerer Formen vorliegen.

Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische Gruppen, so sind auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze Gegenstand der Erfindung, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere saure Gruppen enthalten, zum Beispiel Hydroxygruppen im Pyridinring oder COOH-Substituenten in Phenylringen, an diesen Gruppen beispielsweise als Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze oder als Ammoniumsalze vorliegen und erfindungsgemäß verwendet werden. Beispiele für solche Salze sind Natriumsalze, Kaliumsalze, Calciumsalze, Magnesiumsalze oder Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Ethanolamin, Triethanolamin oder Aminosäuren. Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere basische, das heißt protonierbare, Gruppen enthalten, können in Form ihrer Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren vorliegen und erfindungsgemäß verwendet werden, zum Beispiel als Salze mit Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfinsäure, Naphthalindisulfinsäuren, Oxalsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Benzoësäure, Ameisensäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pime-linsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Sulfaminsäure, Phenylpropionsäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Isonicotinsäure, Zitronensäure, Adipinsäure usw. Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze oder Betaine zu der Erfindung. Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer organischen oder anorganischen Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Dispergiermittel, oder auch durch Anionenaustausch oder Kationenaustausch aus anderen Salzen. Die vorliegende Erfindung umfaßt auch alle Salze der Verbindungen der Formel I, die sich wegen geringer physiologischer Verträglichkeit nicht direkt für eine Verwendung in Arzneimitteln eignen, aber zum Beispiel als Zwischenprodukte für chemische Reaktionen oder für die Herstellung physiologisch verträglicher Salze in Betracht kommen.

25

Die vorliegende Erfindung umfaßt weiterhin alle Solvate von Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Hydrate oder Addukte mit Alkoholen, sowie Derivate der Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Ester, Pro-Drugs und Metabolite, die wie die Verbindungen der Formel I wirken.

30

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man o-Amino-benzoësäureamide oder -ester 2 mit Benzoesäuren oder deren aktivierten Derivaten wie den Chloriden zu den Verbindungen der Formel 4 umsetzt, zu den 4-Hydroxy-chinazolinen 5 umsetzt, die Chlorierung mit Chlorierungsmittern wie Phosphoroxychlorid zu 6 und anschließend das Chlor gegen die gewünschten Amine austauscht um die Verbindungen der Formel 1 zu erhalten.

35

Geeignete Lösungsmittel für diese Austauschreaktion sind Wasser, Alkohole, Tetrahydrofuran (THF), Dioxan, DMF, N-Methylpyrrolidon, Benzol, Toluol, Xylool, Chlorbenzol, Dichlorbenzol.

40

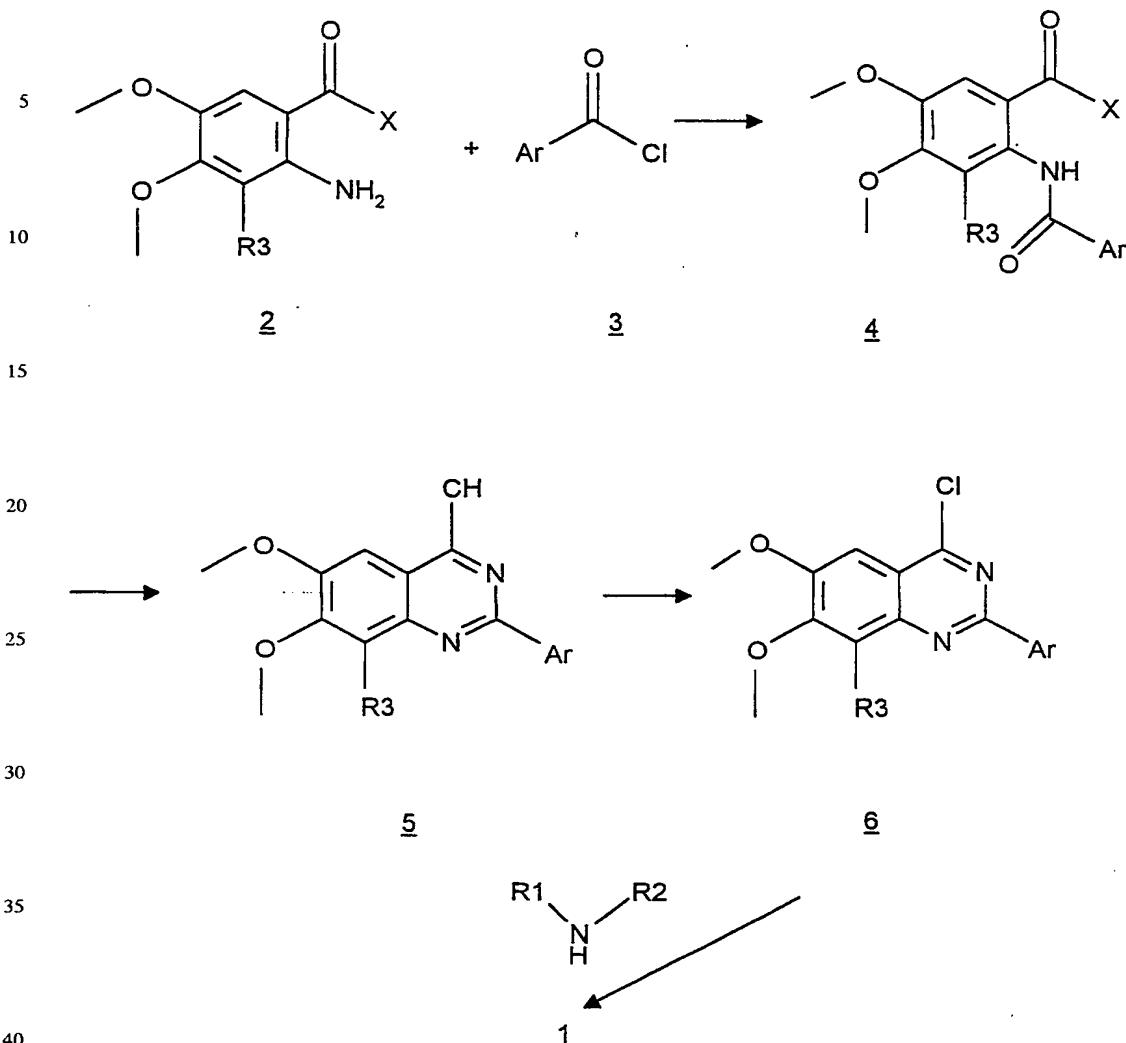
45

50

55

60

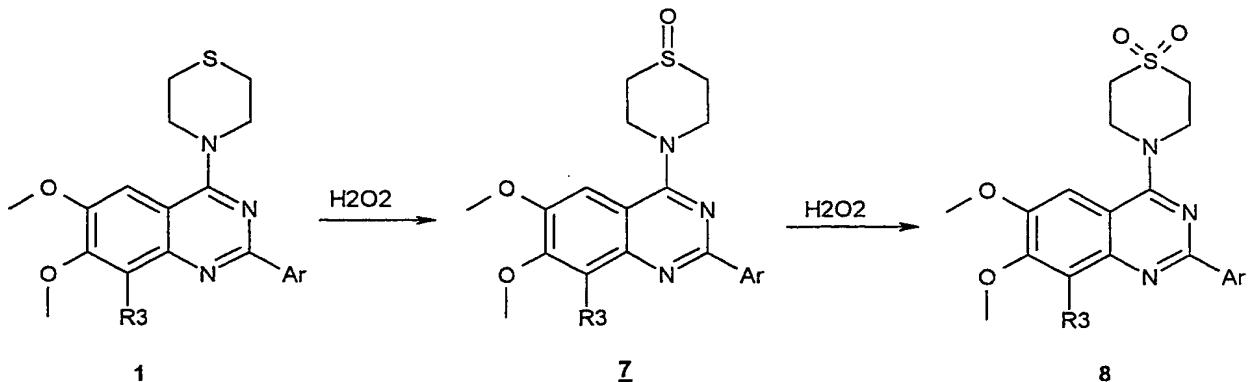
65



45 Die Chlorierung kann vorteilhaft mit Phosphorchloriden wie Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid oder mit anderen Chlorierungsmitteln durchgeführt werden. Die Cyclisierung kann durch Säuren vorteilhafter aber noch mit Basen bewerkstelligt werden. Im Falle von $X = O$ Alkyl wird für die Cyclisierung Ammoniak benötigt und die Umsetzung kann vorteilhafter Weise unter erhöhtem Druck erfolgen. Die Acylierung der Aminoverbindungen 2 mit den Arylcarbonsäurederivaten 3 kann nach bekannten Varianten der Amidherstellung erfolgen.

Diese Umsetzungen können in einem weiten Temperaturbereich durchgeführt werden. Bevorzugt sind Reaktionstemperaturen von 20 bis 150°C. Sie können durch Basen wie Natriumbicarbonat, Soda, Pottasche, Triethylamin, Natriumalkoholate, Pyridin im ersten und zweiten Schritt und im letzten Schritt zusätzlich durch überschüssiges Amin beschleunigt werden. Die Zwischenstufen und die Endverbindungen 1 können aus der Reaktionsmischung nach gängigen Verfahren wie Kristallisation, Sublimation, Säulenchromatografie abgetrennt und gereinigt werden. Die Ausgangsverbindungen der Formel 2 und 3 sowie die Amine R^1R^2NH sind kommerziell erhältlich oder können nach bekannten Standardreaktionen hergestellt werden.

55 Die Thiomorfolinoverbindungen der Formel 1 können nach bekannten Methoden beispielsweise mit Wasserstoffperoxid in Eisessig oxidiert werden zu den entsprechenden Sulfoxiden 7 und Sulfonen 8.



Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel I bewirken über die Aktivierung der löslichen Guanylat-Cyclase (sGC) eine Erhöhung der cGMP-Konzentration und sind deshalb wertvolle Agenzien zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einem niedrigen oder erniedrigten cGMP-Spiegel verbunden sind oder durch einen solchen verursacht werden oder zu deren Therapie oder Prophylaxe eine Erhöhung des vorhandenen cGMP-Spiegels angestrebt wird. Die Aktivierung der sGC durch die Verbindungen der Formel I kann zum Beispiel in dem unten beschriebenen Aktivitätsassay untersucht werden.

Krankheiten und pathologische Zustände, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel verbunden sind oder bei denen eine Erhöhung des cGMP-Spiegels angestrebt wird und zu deren Therapie und Prophylaxe Verbindungen der Formel I eingesetzt werden können, sind zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie endotheliale Dysfunktion, diastolische Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabile und instabile Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfälle, Herzinsuffizienz oder Pulmonalhypertonie, oder zum Beispiel erktile Dysfunktion, Asthma bronchiale, chronische Niereninsuffizienz und Diabetes. Verbindungen der Formel I können darüber hinaus eingesetzt werden bei der Therapie der Leberzirrhose sowie aufgrund ihrer zum Teil synergistischen Wirkung mit der retrograden Messenger-Substanz NO zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können somit am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung zur Normalisierung eines gestörten cGMP-Haushalts und insbesondere ihre Verwendung in der Therapie und Prophylaxe der oben genannten Krankheitsbilder, sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten dafür. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Präparate, die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und Zusatzstoffen enthalten.

Die Arzneimittel können oral, zum Beispiel in Form von Pillen, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatinekapseln, wässrigen, alkoholischen oder öligen Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen, oder rektal, zum Beispiel in Form von Suppositorien, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral erfolgen, zum Beispiel subkutan, intramuskulär oder intravenös in Form von Injektionslösungen oder Infusionslösungen. Weitere in Betracht kommende Applikationsformen sind zum Beispiel die percutane oder topische Applikation, zum Beispiel in Form von Salben, Tinkturen, Sprays oder transdermalen therapeutischen Systemen, oder die inhalative Applikation in Form von Nasalsprays oder Aerosolmischungen, oder zum Beispiel Mikrokapseln, Implantate oder Rods. Die bevorzugte Applikationsform hängt zum Beispiel von der zu behandelnden Krankheit und ihrer Stärke ab.

Die pharmazeutischen Präparate enthalten normalerweise 0,5 bis 90 Gewichtsprozent der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze. Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu werden ein oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und, wenn gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen mit therapeutischer oder prophylaktischer Wirkung in eine geeignete Verabreichungsform oder Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann.

Für die Herstellung beispielsweise von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatinekapseln kann man Lactose, Stärke, zum Beispiel Maisstärke, oder Stärkederivate, Talk, Stearinäsure oder deren Salze, verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatinekapseln und Suppositorien sind zum Beispiel Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyoole, natürliche oder gehärtete Öle. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen, zum Beispiel Injektionslösungen, oder von Emulsionen oder Sirupen eignen sich beispielsweise Wasser, physiologische Kochsalzlösung, Alkohole wie Ethanol, Glycerin, Polyoole, Saccharose, Invertzucker, Glucose, Mannit, pflanzliche Öle. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können auch lyophilisiert werden und die erhaltenen Lyophilisate zum Beispiel zur Herstellung von Injektions- oder Infusionspräparaten verwendet werden. Als Trägerstoffe für Mikrokapseln, Implantate oder Rods eignen sich zum Beispiel Mischpolymerisate aus Glykolsäure und Milchsäure.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirkstoffen und Trägerstoffen noch übliche Zusatzstoffe enthalten, zum Beispiel Füllstoffe, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Dispergier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-, Geschmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungs-

mittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salze davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich für eine optimale Wirkung den individuellen Gegebenheiten anzupassen.

5 So hängt sie ab von der Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres, von der Wirkstärke und Wirkdauer der eingesetzten Verbindungen, davon, ob akut oder chronisch therapiert wird oder Prophylaxe betrieben wird, oder davon, ob neben Verbindungen der Formel I weitere Wirkstoffe verabreicht werden. Im allgemeinen ist eine Tagesdosis von etwa 0,01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg, insbesondere 0,3 bis 5 mg/kg (jeweils mg pro kg Körpergewicht) bei Verabreichung an einen ca. 75 kg schweren Erwachsenen zur Erzielung wirksamer Ergebnisse angemessen. Die Tagesdosis kann in einer Einzeldosis verabreicht werden oder, insbesondere bei der Applikation größerer Mengen, in mehrere, zum Beispiel zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten abzuweichen. Pharmazeutische Präparate enthalten normalerweise 0,2 bis 500 mg, vorzugsweise 1 bis 200 mg Wirkstoff der Formel I und/oder dessen physiologisch verträgliche Salze pro Dosis.

10

15

Die Verbindungen der Formel I aktivieren die lösliche Guanylatcyclase. Aufgrund dieser Eigenschaft können sie außer als Arzneimittelwirkstoffe in der Humanmedizin und Veterinärmedizin auch als wissenschaftliches Tool oder als Hilfsmittel für biochemische Untersuchungen eingesetzt werden, bei denen eine derartige Beeinflussung der Guanylatcyclase beabsichtigt ist, sowie für diagnostische Zwecke, zum Beispiel in der in vitro-Diagnostik von Zell- oder Gewebsproben.

20

Ferner können die Verbindungen der Formel I und ihre Salze, wie bereits oben erwähnt, als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe dienen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie einzuschränken.

Beispiel 1

25 2-(4-chlorbenzoyl-amino)-3.4.5-trimethoxi-benzoësäure-methylester (Zwischenprodukt)

Zur Lösung von 25,3 g 2-Amino-3.4.5-trimethoxi-benzoësäure-methylester und 16 ml Triethylamin in 100 ml THF wird die Lösung von 20,3 g 4-Chlorbenzoylchlorid in 60 ml THF getropft. Die Mischung wird dann 1 Stunde (h) am Rückfluß gekocht, im Eisbad abgekühlt und filtriert. Nach dem Einengen verbleibt einfarbiger Rückstand. Ausbeute: 34,1 g Schmelzpunkt (Fp.): 116°C

Beispiel 2

35 2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxi-6.7.84-trimethoxi-chinazolin (Zwischenprodukt)

Die Suspension von 28,5 g 2-(4-Chlorbenzoyl-amino)-3.4.5-trimethoxi-benzoësäure-methylester in 200 ml Methanol wird mit 150 ml flüssigem NH₃ versetzt und 5 h im Autoklaven auf 100°C erhitzt. Beim Erkalten fällt ein Niederschlag aus, der abgesaugt und unter verminderter Druck getrocknet wird.

40 Ausbeute: 25 g Fp.: 289°C

Beispiel 3

45 2-(4-Chlorphenyl)-4-chlor-6.7.8-trimethoxi-chinazolin (Zwischenprodukt)

18,2 g 2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxi-6.7.8-trimethoxi-chinazolin werden in 120 ml Phosphoroxichlorid 3 h auf 100°C erhitzt. Das überschüssige POCl₃ wird abdestilliert und der ölige Rückstand mit Eiswasser verrührt. Der Feststoff wird abgesaugt und unter verminderter Druck getrocknet.

Ausbeute: 15,0 g Fp.: 159°C

50

Beispiel 4

2-Nitro-4.5-dimethoxi-benzoësäure-amid (Zwischenprodukt)

55 Die Mischung aus 45,5 g 2-Nitro-3.4-dimethoxi-benzoësäure und 120 ml Thionylchlorid wird auf 80°C erhitzt, bis eine klare Lösung entsteht. Das überschüssige Thionylchlorid wird abdestilliert, der Rückstand mit Toluol versetzt und erneut eingeeignet. Der ölige Rückstand wird zu 300 ml konzentrierter wässriger Ammoniaklösung getropft und nach kurzem Verrühren wird der Niederschlag abgesaugt und unter verminderter Druck getrocknet.

Ausbeute: 29 g Fp.: 201°C

60

Beispiel 5

2-Amino-4.5-dimethoxi-benzoësäure-amid (Zwischenprodukt)

65 Die Suspension von 28 g 2-Nitro-4.5-dimethoxi-benzoësäure-amid wird in Gegenwart von 1,5 g Platin-Dioxid-hydrat unter Normaldruck hydriert bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Vom Katalysator wird abgesaugt, das Filtrat eindampft und der Rückstand unter verminderter Druck getrocknet.

Ausbeute: 24,1 g Fp.: 147°C

DE 197 56 388 A 1

Beispiel 6

2-(4-Chlorbenzoyl-amino)-4.5-dimethoxi-benzoësäure-amid (Zwischenprodukt)

Die Mischung bestehend aus 13,7 g 2-Amino-4.5-dimethoxi-benzoësäure-amid, 8,1 g Triethylamin, 13,8 g 4-Chlorbenzoylchlorid und 300 ml Methylenchlorid wird 2 h ohne Kühlung gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser verrührt, abgesaugt und unter verminderter Druck getrocknet.
Ausbeute: 22,5 g Fp.: 243°C

Beispiel 7

2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxi-6.7-dimethoxi-chinazolin (Zwischenprodukt)

21,3 g 2-(4-Chlorbenzoyl-amino)-4.5-dimethoxi-benzoësäure-amid wurden in 250 ml 10%iger Natronlauge 2 h auf 100°C erhitzt. Die Ausgangsverbindung ging dabei allmählich in Lösung und wenig später fiel erneut ein Niederschlag aus. Die Mischung wurde mit 500 ml Wasser verdünnt, mit konzentrierter Salzsäure auf pH=4 eingestellt und nach 2 h Nachröhren wurde der Feststoff abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und unter verminderter Druck bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 19,0 g Fp.: 329°C

Beispiel 8

2-(4-Chlorphenyl)-4-chlor-6.7-dimethoxi-chinazolin (Zwischenprodukt)

Herstellung analog Beispiel 3, Fp.: 290°C

Beispiel 9

2-(4-Chlorphenyl)-4-N-benzyl-piperazino-6.7.8-trimethoxi-chinazolin

Die Mischung aus 2,0 g 2-(4-Chlorphenyl)-4-chlor-6.7.8-trimethoxi-chinazolin und 5,0 g N-Benzylpiperazin wird 1 h auf 150°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird 20 ml Eiswasser zugefügt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene ölige Rohprodukt wurde aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1 g Fp.: 150°C

In analoger Weise wurden hergestellt:

Beispiel 10

2-(4-chlorphenyl)-4-(N-(2-methoxy-phenyl)-piperazino)-6.7.8-trimethoxi-chinazolin

Fp.: 157°C

Beispiel 11

2-(4-chlorphenyl)-4-(2-diisopropylamino-ethylamino)-6.7.84-trimethoxi-chinazolin-hydrochlorid

Fp.: 189°C

Beispiel 12

2-(4-Chlorphenyl)-4-(N-(morpholinocarbonyl-methyl)-piperazino)-6.7.8-trimethoxi-chinazolin

Fp.: 177°C

Beispiel 13

2-(4-chlorphenyl)-4-(N-(2-hydroxi-ethyl))-piperazino)-6.7.8-trimethoxi-chinazolin

Fp.: 175°C

Beispiel 14

2-(4-chlorphenyl)-4-(3-morpholino-propylamino)-6.7.8-trimethoxi-chinazolin-hydrochlorid

Fp.: 190°C

Beispiel 15

2-(4-Trifluormethyl-phenyl)-4-hydroxi-6,7-dimethoxy-chinazolin (Zwischenprodukt)

5 Fp.: 338°C

Beispiel 16

2-(4-Trifluormethyl-phenyl)-4-chlor-6,7-dimethoxy-chinazolin (Zwischenprodukt)

10 Fp.: 181°C

Beispiel 17

2-(4-Chlorphenyl)-4-(N-methyl-piperazino)-6,7-dimethoxy-chinazolin-hydrochlorid

15 Fp.: 249°C

Beispiel 18

2-(4-Chlorphenyl)-4-(2-diisopropylamino-ethylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin-dihydrochlorid

20 Fp.: 246°C

Beispiel 19

2-(4-Chlorphenyl)-4-(N-benzyl-piperazino)-6,7-dimethoxy-chinazolin-dihydrochlorid

25 Fp.: 225°C

Beispiel 20

2-(4-Chlorphenyl)-4-(2-hydroxi-ethylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

30 Fp.: 236°C

Beispiel 21

2-(4-Chlorphenyl)-4-(3-imidazol-1-yl-propylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

35 Fp.: 242°C

Beispiel 22

2-(4-Chlorphenyl)-4-(N-benzyl-piperidin-4-yl-amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

40 Fp.: 252°C

Beispiel 23

2-(4-Chlorphenyl)-4-(N-hydroxiethyl-piperazino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

45 Fp.: 163°C

Beispiel 24

2-(4-Chlorphenyl)-4-(N-(isopropylaminocarbonyl-methyl)-piperazino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

50 Fp.: 187°C

Beispiel 25

2-(4-Chlorphenyl)-4-(aminocarbonyl-methylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

55 Fp.: 291°C

DE 197 56 388 A 1

Beispiel 26

2-(4-Chlorphenyl)-4-(2.2.6.6-tetramethyl-piperidin-4-yl-amino)-6.7-dimethoxi-chinazolin

Fp.: 231°C

5

Beispiel 27

2-(4-Chlorphenyl)-4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propylamino)-6.7-dimethoxi-chinazolin

Fp.: 210°C

10

Beispiel 28

2-(4-Chlorphenyl)-4-(pyrid-3-yl-methylamino)-6.7-dimethoxi-chinazolin

Fp.: 232°C

15

Beispiel 29

2-(4-Methyl-phenyl)-4-hydroxi-6.7-dimethoxi-chinazolin (Zwischenprodukt)

Fp.: 305°C

20

Beispiel 30

2-(4-Chlorphenyl)-4-(N-(morfolinocarbonyl-methyl)-piperazino)-6.7-dimethoxi-chinazolin

Fp.: 198°C

25

Beispiel 31

2-(4-Methyl-phenyl)-4-chlor-6.7-dimethoxi-chinazolin (Zwischenprodukt)

Fp.: 289°C

30

Beispiel 32

2-(4-Chlorphenyl)-4-(3-hydroxi-propylamino)-6.7-dimethoxi-chinazolin

Fp.: 187°C

35

Beispiel 33

2-4-chlorphenyl)-4-(2-(2-hydrnxi-ethoxi)-ethylamino)-6.7-dimethoxi-chinazolin

Fp.: 188°C

40

Beispiel 34

2-(4-chlorphenyl)-6.7-dimethoxi-chinazolin-4-yl-aminoessigsäure

Fp.: 270°C (Zers.)

45

Beispiel 35

2-(4-chlorphenyl)-4-dimethylamino-6.7-dimethoxi-chinazolin

Fp.: 148°C

50

Beispiel 36

2-(4-chlorphenyl)-4-(2-methoxi-ethylamino)-6.7-dimethoxi-chinazolin

Fp.: 178°C

55

60

65

DE 197 56 388 A 1

Beispiel 37

2-(4-Methylphenyl)-4-(2-hydroxi-ethylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

5 Fp.: 217°C

Beispiel 38

2-(4-Methylphenyl)-4-(pyrid-3-yl-methy-amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

10 Fp.: 239°C

Beispiel 39

2-(4-Methylphenyl)-4-(N-methyl-piperazino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

15 Fp.: 166°C

Beispiel 40

2-(4-Methylphenyl)-4-(2-diisopropylamino-ethylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

20 Fp.: 81°C

Beispiel 41

2-(4-chlorphenyl)-4-((2-hydroxi-ethyl)-methyl-amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

25 Fp.: 129°C

Beispiel 42

2-(4-Trifluormethyl-phenyl)-4-(2-hydroxi-ethylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

30 Fp.: 210°C

Beispiel 43

2-(4-Trifluormethyl-phenyl)-4-(N-(2-hydroxi-ethyl)piperazino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

35 Fp.: 176°C

Beispiel 44

2-(4-Trifluormethyl-phenyl)-4-(pyrid-3-yl-methy-amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

40 Fp.: 238°C

Beispiel 45

2-(4-Trifluormethyl-phenyl)-4-(N-methyl-piperazino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

45 Fp.: 139°C

Beispiel 46

2-(4-chlorphenyl)-4-(2-(4-phenoxy-phenyl)-ethylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

50 Fp.: 216°C

Beispiel 47

2-(4-chlorphenyl)-4-(methoxycarbonylmethylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

55 Fp.: 196°C

DE 197 56 388 A 1

Beispiel 48

2-(4-chlorphenyl)-4-morfolino-6.7-dimethoxi-chinazolin

Fp.: 178°C

5

Beispiel 49

2-(4-Methylphenyl)-4-morfolino-6.7-dimethoxi-chinazolin

Fp.: 200°C

10

Beispiel 50

2-(4-Trifluormethylphenyl)-4-morfolino-6.7-dimethoxi-chinazolin

Fp.: 207°C

15

Beispiel 51

2-(4-Methylphenyl)-4-(pyrid-4-yl-methylamino)-6.7-dimethoxi-chinazolin

Fp.: 208°C

20

Beispiel 52

2-(4-Methylphenyl)-4-(pyrid-2-yl-methylamino)-6.7-dimethoxi-chinazolin

Fp.: 196°C

25

Beispiel 53

2-(4-Methylphenyl)-4-(pyrid-4-yl-ethylamino)-6.7-dimethoxi-chinazolin

Fp.: 204°C

30

Beispiel 54

2-(4-Chlorphenyl)-4-(pyrid-3-yl-methylamino)-6.7.8-trimethoxi-chinazolin

Fp.: 262°C

35

Beispiel 55

2-(4-Chlorphenyl)-4-morfolino-6.7.8-trimethoxi-chinazolin

Fp.: 153°C

40

Beispiel 56

2-(4-Chlorphenyl)-4-piperazino-6.7.8-trimethoxi-chinazolin

Fp.: 156°C

45

Beispiel 57

2-(4-Chlorphenyl)-4-(2-hydroxi-ethylamino)-6.7.8-trimethoxi-chinazolin

Fp.: 202°C

50

Beispiel 58

2-(4-Chlorphenyl)-4-(2-methoxy-ethylamino)-6.7.8-trimethoxi-chinazolin

Fp.: 165°C

55

60

DE 197 56 388 A 1

Beispiel 59

2-(4-Chlorphenyl)-4-(3-imidazol-1-yl-propylamino)-6.7.8-trimethoxi-chinazolin

5 Fp.: 245°C

Beispiel 60

2.(3.5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-4-hydroxi-6.7.8-trimethoxi-chinazolin (Zwischenprodukt)

10 Fp.: 335°C

Beispiel 61

2.(3.5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-4-chlor-6.7.8-trimethoxi-chinazolin (Zwischenprodukt)

15 Fp.: 163°C

Beispiel 62

2-(3.5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-4-(N-methyl-piperazino)-6.7.8-trimethoxi-chinazolin

20 Fp.: 176°C

Beispiel 63

2-(3.5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-4-(2-diisopropylamino-ethylamino)-6.7.8-trimethoxi-chinazolin

25 Fp.: 128°C

Beispiel 64

2-(3.5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-4-morfolino-6.7.8-trimethoxi-chinzolin

30 Fp.: 170°C

Beispiel 65

2-(3.5-Bis-trifluormethyl-pheriyl)-4-(pyrid-3-yl-methylamino)-6.7.8-trimethoxi-chinazolin

35 Fp.: 229°C

Beispiel 66

2-(4-chlor-phenyl)-4-thiomorfolirio-6.7.8-trimethoxi-chiriazolin

40 Fp.: 174°C

Beispiel 67

2-(4-chlor-pheriyl)-4-(4-aminocarbonyl-piperidino)-6.7.8-trimethoxi-chinazolin

45 Fp.: 215°C

Beispiel 68

2-(4-Chlor-phenyl)-4-(1-oxo-thiomorfolino)-6.7.8-trimethoxi-chinazolin

50 Fp.: 198°C

Beispiel 69

2-(4-Chlor-phenyl)-4-(1.1-dioxo-thiomorfolino)-6.7.8-trimethoxi-chinazolin

55 Fp.: 241°C

DE 197 56 388 A 1

Beispiel 70

2-(4-Methyl-phenyl)-4-(3-methoxiphenyl-methylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin-hydrochlorid

Fp.: 278°C

5

Beispiel 71

2-(4-Methyl-phenyl)-4-(3-methoxiphenyl-ethylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin-hydrochlorid

Fp.: 256°C

10

Beispiel 72

2-(4-Methyl-phenyl)-4-(3-nitrophenyl-methylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 250°C

15

Beispiel 73

2-(4-Methyl-phenyl)-4-(2-methoxiphenyl-ethylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 205°C

20

Beispiel 74

2-(4-Chlorphenyl)-4-thiomorfolino-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 214°C

25

Beispiel 75

2-(4-Methylphenyl)-4-thiomorfolino-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 213°C

30

Beispiel 76

2-(4-Chlorphenyl)-4-(1-oxo-thiomorfolino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 226°C

35

Beispiel 77

2-(4-Methylphenyl)-4-(1-oxo-thiomorfolino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 216°C

40

Beispiel 78

2-(4-Chlorphenyl)-4-(N-pyrid-2-yl-piperazino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 141°C

45

Beispiel 79

2-(4-Methylphenyl)-4-(N-pyrid-2-yl-piperazino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 191°C

50

Beispiel 80

2-(4-Chlorphenyl)-4-dipropylamino-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 109°C

55

60

65

DE 197 56 388 A 1

Beispiel 81

2-(4-Chlorphenyl)-4-dipropylamino-6,7-dimethoxy-chinazolin

5 Fp.: 223°C

Beispiel 82

2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-4-dipropylamino-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

10 Fp.: 121°C

Beispiel 83

15 2-(4-Methylphenyl)-4-(2,6-dimethyl-morfolino)-6,7-dimethoxy-chinazolin (cis/trans Gemisch)

Fp.: 177°C

Beispiel 84

20 2-(4-Methylphenyl)-4-(3-methoxy-propylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 162°C

Beispiel 85

25 2-(4-Chlorphenyl)-4-(2,6-dimethyl-morfolino)-6,7-dimethoxy-chinazolin (cis/trans Gemisch)

30 Fp.: 165°C

Beispiel 86

35 2-(4-Chlorphenyl)-4-(3-methoxy-propylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 240°C

Beispiel 87

40 2-(4-Chlorphenyl)-4-(di(2-methoxy-ethyl)-amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: Öl

Beispiel 88

45 2-(4-Chlorphenyl)-4-(4-aminocarbonyl-piperidino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 225°C

Beispiel 89

50 2-(4-Chlorphenyl)-4-hexamethylenimino-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 189°C

Beispiel 90

55 2-(4-Chlorphenyl)-4-(cis-2,6-dimethyl-morfolino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 223°C

Beispiel 91

60 2-(4-Chlor-phenyl)-4-hydroxi-ethylamino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin Hydrochlorid

65 Fp.: 202°C

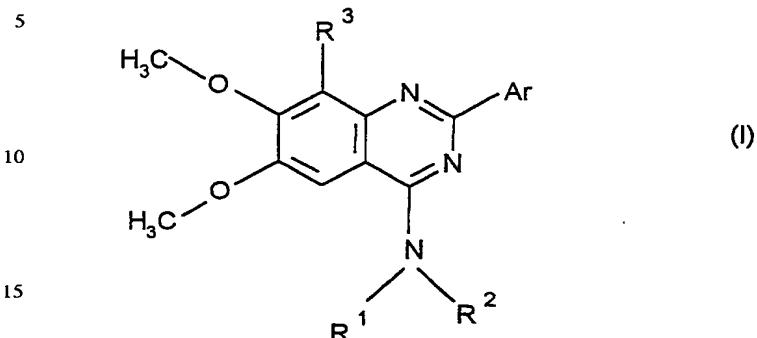
Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase

Die Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC), die die Umwandlung von Guanosintriphosphat (GTP) in cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) und Pyrophosphat katalysiert, durch die erfundungsgemäßen Verbindungen wurde mit Hilfe eines Enzym-Immuno-Assays (EIA) der Firma Amersham quantifiziert. Dazu wurden die Prüfsubstanzen zunächst mit sGC in Mikrotiterplatten inkubiert und dann die Menge des entstandenen cGMP bestimmt. Die eingesetzte sGC war aus Rinderlunge isoliert worden (siehe Methods in Enzymology, Band 195, S. 377). Die Testlösungen (100 µl pro well) enthielten 50 mM Triethanolamin(TEA)-Puffer (pH 7,5), 3 mM MgCl₂, 3 mM reduziertes Glutathion (GSH), 0,1 mM GTP, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin (IBMX), geeignet verdünnte Enzymlösung sowie die Prüfsubstanz bzw. bei den Kontrollversuchen Lösungsmittel. Die Prüfsubstanzen wurden in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und die Lösung mit DMSO/Wasser verdünnt, so daß die Endkonzentration an Prüfsubstanz in der Testlösung 50 µM betrug. Die DMSO-Konzentration in der Testlösung betrug 5% (v/v). Die Reaktion wurde durch Zugabe der sGC gestartet. Der Reaktionsmix wurde für 15 bis 20 Minuten bei 37°C inkubiert und dann durch Eiskühlung und Zugabe des Stop-Reagenz (50 mM EDTA, pH 8,0) gestoppt. Ein Aliquot von 50 µl wurde entnommen und zur Bestimmung des cGMP-Gehaltes mit dem Acetylierungs-Protokoll des Amersham-cGMP-EIA-Kits eingesetzt. Die Absorption der Proben wurde bei 450 nm (Referenz Wellenlänge 620 nm) in einem Mikrotiterplatten-Lesegerät gemessen. Die cGMP-Konzentration wurde über eine Eichkurve ermittelt, die unter denselben Versuchsbedingungen erhalten wurde. Die Aktivierung der sGC durch eine Prüfsubstanz wird angegeben als n-fache Stimulation der basalen Enzymaktivität, die bei den Kontrollversuchen (mit Lösungsmittel statt Prüfsubstanz) gefunden wurde (berechnet nach der Formel)

$$\text{n-fache Stimulierung} = [\text{cGMP}]_{\text{Prüfsubstanz}} / [\text{cGMP}]_{\text{-Kontrolle}}.$$

Beispiel:	fache Stimulierung	Konzentration µM	
09	4	50	
11	6	50	30
12	6	50	
13	7	50	35
14	3	50	
17	4	50	
20	5	50	40
23	4	50	
24	3	50	45
25	3	50	
28	5	50	
32	5	50	50
33	3	50	
35	5	50	55
36	5	50	
37	4	50	
38	7	50	60
39	3	50	
42	3	50	
44	4	50	65

1. Verbindung der Formel I



20 und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei R¹ und R² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. (C₁-C₅)-Alkyl,
3. (C₁-C₅)-Alkyl, ein-, zwei- oder dreifach substituiert durch
 - 3.1 -OH,
 - 3.2 -O-(C₁-C₆)-Alkyl,
 - 3.3 -SH,
 - 3.5 -SR⁴, worin R⁴ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,
 - 3.6 -NH₂,
 - 3.7 -N(R⁶)R⁷, worin R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,
 - 3.8 -C(O)-NH₂
 - 3.9 -C(O)-N(R⁶)R⁷, worin R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, oder zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Morphinol-, Piperazin-, Imidazol-, Piperidin-, Pyrrolidin-, Pyridin-, Thiomorpholin-, 1-Oxothiomorpholin-, 1,1-Dioxo-thiomorpholin- oder einen Hexamethylenimino-Rest bilden,
 - 3.10 -O-(C₁-C₆)-Alkyl, ein-, zwei- oder dreifach substituiert durch
 - 3.10.1 -OH
 - 3.10.2 -SH,
 - 3.10.3 = O oder
 - 3.10.4 -COOH,
 - 3.11 -COOH,
 - 3.12 -C(O)-O-R⁸, worin R⁸ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,
 - 3.13 -Phenyl,
 - 3.14 -Phenyl, worin der Phenylring ein-, zwei oder dreifach substituiert ist durch
 - 3.14.1 -O-(C₁-C₄)-Alkyl,
 - 3.14.2 -O-Phenyl,
 - 3.14.3 -(C₁-C₄)-Alkyl,
 - 3.14.4 -NO₂,
 - 3.14.5 Halogen oder
 - 3.14.6 -C(R⁹)(R¹⁰)R¹¹, worin R⁹, R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder Halogen bedeuten,
 - 3.15 einen Rest eines Heterocyclus' aus der Gruppe Morphinol, Piperazin, Imidazol, Piperidin, Pyrrolidin, Pyridin, Thiomorpholin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin, Hexamethylenimino, Pyrrol, Pyrazol, Pyridazin, Pyrazin, Pyrimdin, Indolizin, Indol, Indazol, Purin, Chinoxalin, Furan, Chinazolin, Cinnolin, Pteridin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Furazan, Indolin, Pyrazolin, Thiophen, Xanthin, Imidazolin oder Pyran, oder
 - 3.16 einen Rest eines Heterocyclus' wie in 3.15 beschrieben, ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert durch
 - 3.16.1 (C₁-C₄)-Alkyl,
 - 3.16.2 = O,
 - 3.16.3 Halogen,
 - 3.16.4 -O-(C₁-C₄)-Alkyl oder
 - 3.16.5 -NO₂,
 4. (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder
 5. einen Rest eines Heterocyclus' aus der Gruppe Morphinol, Piperazin, Imidazol, Piperidin, Pyrrolidin, Pyridin, Thiomorpholin, 1-Oxo-thiomorpholin, Purin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin, Hexamethylenimino, Pyrrol, Pyrazol, Pyrazin, Pyrimdin, Pyridazin, Indolizin, Indol, Indazol, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Pteridin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Furazan, Indolin, Pyrazolin, Thiophen, Xanthin, Imidazolin oder

DE 197 56 388 A 1

Pyran, stehen, dieser Heterocyclusrest ist unsubstituiert oder substituiert durch

1. wie unter 3. 1 bis 3. 16 beschrieben,
2. (C_1 - C_6)-Alkyl oder
3. (C_1 - C_6)-Alkyl, substituiert wie unter 3.1 bis 3.16 beschrieben, oder

R^1 und R^2 bilden zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Rest eines Heterocyclus' aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Pyrazolin, Imidazolin, Thiomorpholin, Thiazolidin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxothiomorpholin oder Hexamethylenimino, dieser Heterocyclusrest ist unsubstituiert oder substituiert durch

1. wie unter 3.1 bis 3.16 beschrieben,
2. (C_1 - C_6)-Alkyl oder
3. (C_1 - C_6)-Alkyl, substituiert wie unter 3.1 bis 3.16 beschrieben,

R^3 für Wasserstoffatom oder Methoxy steht und

Ar für Phenyl, ein-, zwei- oder dreifach substituiert durch

1. Halogen,
2. $-NO_2$,
3. $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
4. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert durch Halogen,
5. $-C(O)-NH_2$ oder
6. $-C(O)-N(R^{12})R^{13}$, worin R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder (C_1 - C_6)-Alkyl bedeuten, steht.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 gleich und verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. (C_1 - C_3)-Alkyl, oder
3. (C_1 - C_3)-Alkyl, ein-, zwei- oder dreifach substituiert durch
 - 3.1 $-OH$,
 - 3.2 $-O-(C_1-C_3)$ -Alkyl,
 - 3.3 $-NH_2$,
 - 3.4 $-N(R^6)R^7$, worin R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder (C_1 - C_3)-Alkyl bedeuten.
 - 3.5 $-C(O)-NH_2$
 - 3.6 $-C(O)-N(R^6)R^7$, worin R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder (C_1 - C_4)-Alkyl bedeuten, oder zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Morpholin-, Piperazin-, Imidazol-, Pyridin-, Piperidin-, Pyrrolidin-, Thiomorpholin-, 1-Oxo-thiomorpholin-, 1,1-Dioxo-thiomorpholin- oder einen Hexamethylenimino-Rest bilden,
 - 3.7 $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, einfach substituiert durch $-OH$,
 - 3.8 $-COOH$,
 - 3.9 $-C(O)-O-R^8$, worin R^8 (C_1 - C_4)-Alkyl bedeutet,
 - 3.10 $-Phenyl$,
 - 3.11 $-Phenyl$, worin der Phenylring ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch
 - 3.14.1 $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 - 3.14.2 $-O-Phenyl$,
 - 3.14.3 $-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder
 - 3.14.4 $-NO_2$.
- 3.12 einen Rest eines Heterocyclus' aus der Gruppe Morpholin, Piperazin, Imidazol, Piperidin, Pyrrolidin, Pyridin, Thiomorpholin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin, Pyrazol, Purin, Hexamethylenimino, Pyrrol oder Pyrimidin,
- 3.13 einen Rest eines Heterocyclus' wie in 3.12 beschrieben, einfach oder vierfach substituiert durch
 - 3.13.1 (C_1 - C_4)-Alkyl oder
 - 3.13.2 $=O$,

4. (C_5 - C_6)-Cycloalkyl oder

5. einen Rest eines Heterocyclus' aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Oxazol, Isoxazolin, Thiazol, Isothiazol, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Pyrazolin, Imidazolin, Thiomorpholin, Thiazolidin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin oder Hexamethylenimino stehen, dieser Rest eines Heterocyclus' ist unsubstituiert oder ein, zwei- oder dreifach substituiert durch

1. wie unter 3.1 bis 3.13 beschrieben,
2. (C_1 - C_6)-Alkyl oder
3. (C_1 - C_6)-Alkyl, substituiert wie unter 3.1 bis 3.13 beschrieben

oder

R^1 und R^2 bilden zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Rest eines Heterocyclus' aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Pyrazolin, Imidazolin, Thiomorpholin, Thiazolidin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxothiomorpholin oder Hexamethylenimino, dieser Heterocyclus ist unsubstituiert oder ein, zwei- oder dreifach substituiert durch

1. wie unter 3.1 bis 3.13 beschrieben,
2. (C_1 - C_4)-Alkyl oder
3. (C_1 - C_4)-Alkyl, substituiert wie unter 3.1 bis 3.13 beschrieben,

R^3 für Wasserstoffatom oder Methoxy steht und

Ar für Phenyl steht, ein-, zwei- oder dreifach substituiert durch

DE 197 56 388 A 1

1. Halogen,
2. -NO_2 ,
3. $\text{-O-(C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl}$,
4. $\text{-(C}_1\text{-C}_2\text{)-Alkyl}$, ein-, zwei- oder dreifach substituiert durch Halogen oder
5. -C(O)-NH_2 .

5 3. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -Alkyl,
- 10 3. $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkyl stehen, ein- oder zweifach substituiert durch

- 3.1 -OH ,
- 3.2 -O-CH_3 ,
- 3.3 $\text{-N(R}^6\text{)R}^7$, worin R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkyl bedeuten,

15 3.4 $\text{-O-(C}_1\text{-C}_2\text{)-Alkyl}$, ein- oder zweifach substituiert durch -OH oder

3.5 einen Rest eines Heterocyclus' aus der Gruppe Morpholin oder Pyridin oder
15 R^1 und R^2 bilden zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Piperazinrest, der unsubstituiert oder durch

1. $\text{-CH}_2\text{-Phenyl}$,
2. $\text{-CH}_2\text{-C(O)-Morpholino}$,
3. $\text{-CH}_2\text{-C(O)-NH}_2$,
4. $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkyl, einfach substituiert durch -OH ,
5. Methyl oder Ethyl,

20 6. $\text{-CH}_2\text{-C(O)-NH-C(CH}_3)_2\text{H}$ oder

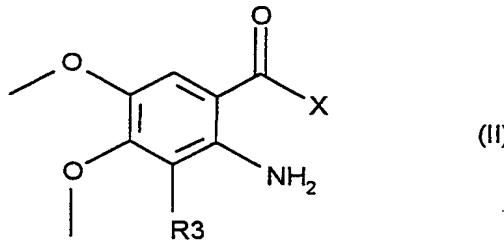
25 7. $\text{-CH}_2\text{-C(O)-NH}_2$ substituiert ist und

R^3 für Wasserstoffatom oder Methoxy steht und

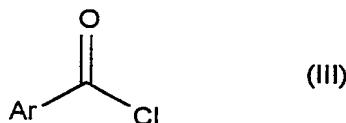
Ar für Phenyl steht, ein-, zwei- oder dreifach substituiert durch

1. Halogen,
2. -NO_2 ,
3. $\text{-O-(C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl}$,
4. $\text{-(C}_1\text{-C}_2\text{)-Alkyl}$, ein-, zwei- oder dreifach substituiert durch Halogen oder
5. -C(O)-NH_2 .

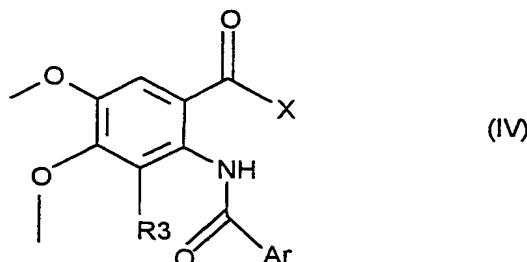
4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



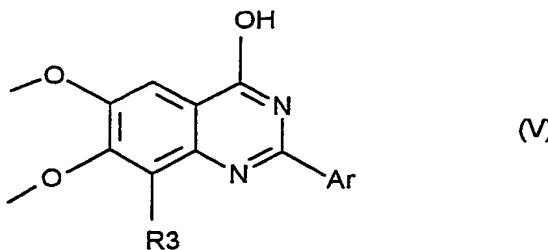
40 45 worin R^3 die in Formel I genannte Bedeutung hat mit einer Verbindung der Formel III



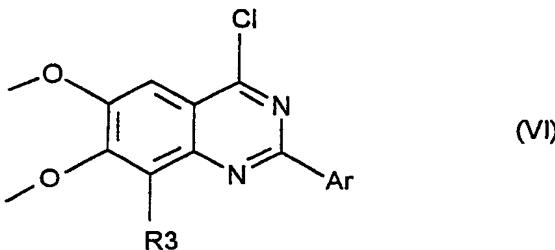
55 60 worin Ar die in Formel I genannte Bedeutung hat zu einer Verbindung der Formel IV umsetzt,



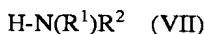
anschließend wird die Verbindung der Formel V hergestellt,



die Verbindung der Formel V wird mit einem Chlorierungsmittel zur Verbindung der Formel VI umgesetzt,



und mit einem Amin der Formel VII



zur Verbindung der Formel I umgesetzt,

gegebenenfalls wird die Verbindung der Formel I worin R³ und Ar die in Formel I genannte Bedeutung haben und R¹ und R² zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Thiomorpholinrest bilden zu den entsprechenden Sulfoxiden und Sulfonen oxidiert.

5. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger.

6. Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel in Verbindung stehen.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6 für die Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie endotheliale Dysfunktion, diastolische Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabile und instabile Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfälle, Herzinsuffizienz, Pulmonalhypertonie, erktile Dysfunktion, Asthma bronchiale, chronische Niereninsuffizienz und Diabetes, oder Therapie der Leberzirrhose oder Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -